Aus dem Pharmakologischen Institut der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.
Vorstand: Prof. Dr. A. Jodlbauer.

Beiträge zur Wirkung des Pelletierin, der optischen Antipoden des Pelletierin und des Pseudopelletierin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
vorgelegt von

Karl Schricker
appr. Tierarzt.

München 1927.

Druck von J. Gotteswinter, München.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.
Vorstand: Prof. Dr. A. Jodlbauer.

Beiträge zur Wirkung des Pelletierin, der optischen Antipoden des Pelletierin und des Pseudopelletierin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
vorgelegt von

Karl Schricker
appr. Tierarzt.

München 1927.

Druck von J. Gotteswinter, München.

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München,
Referent: Prof. Dr. A. Jodlbauer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in
Dankbarkeit gewidmet!

Beiträge zur Wirkung des Pelletierin, der optischen Antipoden des Pelletierin und des Pseudopelletierin.

Gelegentlich von Versuchen über die Möglichkeit therapeutischer Anwendung des Pelletierin — das Hauptalkaloid der Cortex Granati — ergab sich, daß die von Böhm angegebene letale Dosis nicht der Dosis letalis minima entspricht. Die Böhmschen Angaben lauten: tödliche Dosis für Meerschweinchen intravenös 0,2 g. Die Nachprüfung ergab, daß 0,07 g pro Kilo Körpergewicht für Meerschweinchen bei subkutaner Einverleibung in 4 %iger Lösung zum Tode führt. Angaben über die pharmakologische Wirkung des Pseudopelletierin — das Nebenalkaloid der Cortex Granati — sind sehr spärlich. Die optischen Antipoden des Pelletierins, das rechts- und linksdrehende Pelletierin sind bisher pharmakologisch nicht geprüft worden. Es fiel mir daher die Aufgabe zu, diese Stoffe zu untersuchen.

A. Pelletierin.

Die Versuche wurden angestellt mit dem von E. Merck bezogenen Pelletierin. sulf.

1. Versuche an Einzelligen.

Die Versuche an Einzelligen sollten dazu dienen, die allgemeine Protoplasmawirkung des Pelletierins festzustellen.

Versuche mit Paramaecium caudatum.

Eine 2 %ige Lösung des Pelletierin. sulf. tötet die Paramaecien nach 2½ Stunden, eine 1%ige Lösung nach 6½ Stunden, eine 0,5 %ige Lösung nach 9 Stunden, eine

0,15 %ige Lösung nach 12 Stunden. In noch verdünnteren Lösungen leben die Paramaecien noch nach 2½ Tagen. Die toten Paramaecien behalten sehr lange ihre Form bei.

Da das Pelletierin. sulf. sauer reagiert, wurde, um einerseits eine Säurewirkung auszuschalten, andererseits die Bedeutung der Reaktion für die Wirkung des Pelletierin. sulf. festzustellen, der Versuch in Phosphatpuffergemischen mit verschiedenen pH-Werten wiederholt. Die Konzentration der verwendeten Phosphatpuffermischung war $^1/_{30}$ Mol. Je 1 ccm dieser Phosphatpuffermischung wurde mit 1 Tropfen Paramaecienkultur und 0,25 ccm Wasser bezw. der Pelletierinlösung beschickt.

Die in folgender Tabelle enthaltenen Angaben über die Konzentration des Pelletierin. sulf. beziehen sich auf die Konzentration im Gemenge. Die Puffermischungen allein waren auf die Paramaecien unwirksam. In der Tabelle ist der Tod der Tiere in Minuten angegeben. Wo lebend angegeben ist, bezieht sich diese Bemerkung auf die Beobachtungszeit von zweimal 24 Stunden.

pH-Wert der Puffermischung	5.00	6.00	6.35	6.50	6.76	6.89
0,8 % Pelletierin sulf.	98	120	120	120	120	74
0,25 % Pelletierin sulf.	lebend	lebend	lebend	lebend	450	420
0,08 % Pelletierin sulf.	lebend	lebend	lebend	lebend	lebend	lebend

Der Versuch zeigt, daß wenn man von dem Ergebnis der 0,8 %igen Lösung bei pH = 5.0 absieht, die Wirkung im alkalischen Bereich stärker ist, als im sauren und mit der Alkaleszenz zunimmt. Das steht in Übereinstimmung mit der Wirkung anderer Alkaloide. Es hängt dies damit zusammen, daß die Alkaloidbasen leichter in die Zelle eindringen als ihre Salze.

Versuche mit Hefezellen.

Die Versuche mit Hefezellen wurden in der Weise ausgeführt, daß 2 ccm einer feinst verteilten Aufschwemmung von Preßhefe mit 1 ccm Pelletierin. sulf.-Lösung versetzt wurden und zwar in der einen Versuchsreihe mit einer 5 %-

igen, in einer anderen mit einer 1%igen Lösung. Die Gemenge blieben 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Darnach wurden sie mit 30 ccm 5 %iger Traubenzuckerlösung versetzt, in Gärröhrchen eingefüllt und nach 7 Stunden die Menge der entwickelten Kohlensäure abgelesen. In dem Versuch, in welchem die Hefezellen mit der 5 %igen Pelletierinlösung (im Gemenge 1,5 %) versetzt waren, blieb die Gärung aus. In dem Versuche mit einer 1%igen Pelletierinlösung (im Gemenge 0,33 %) blieb die Menge der entwickelten Kohlensäure gegenüber Kontrollversuchen ohne Pelletierin um 59 % zurück. Somit werden auch pflanzliche Zellen durch Pelletierin geschädigt, allerdings erst in hohen Konzentrationen und in höheren Konzentrationen als für den Tod der Paramaecien notwendig sind.

2. Versuche mit Würmern.

Rundwürmer.

Da Versuche von Straub gezeigt haben, daß die Regenwürmer ganz ähnlich beeinflußt werden, wie die Spulwürmer, werden zu anthelminthischen Versuchen erstere wegen ihrer leichteren Beschaffung bevorzugt. Die Versuchsanordnung war so, daß in Schälchen mit zirka 15 ccm Durchmesser die Lösungen des Pelletierin. sulf. in Brunnenwasser in einer Schicht von 2 cm eingebracht und dann die Regenwürmer eingesetzt wurden.

Konzentration des Pelletierin	Wirkung:
0,1 %	Nach 3 Stunden Aufhören der willkürlichen Bewegungen; elektrisch reizbar. Nach 6 Stunden unverändert, nach 24 Stunden Wiederkehr willkürlicher Bewegungen. Beobachtungszeit 2 mal 24 Stunden.

Konzentration des Pelletierin	Wirkung:
0,05 %	Nach 24 Stunden machen die Tiere noch ab und zu willkürliche Bewegungen. Nach 2 mal 24 Stunden ebenso.

Rundwürmer sind somit gegen Pelletierin sehr wenig empfindlich und die Versuche stimmen überein mit denen von v. Schröder, die an einer Spulwurmart (Ascaris mystax) angestellt wurden.

3. Leberegel.

Die bei der Schlachtung aus den Gallengängen herausgenommenen Leberegel wurden sofort in Tyrodelösung von 38 ° C. gebracht und zu den Versuchen verwendet. Die Versuche selbst wurden in der Weise angestellt, daß je 5 Tiere in eine mit Pelletierin. sulf. versetzte Tyrodelösung, die auf Temperatur von 38 ° C. gehalten wurde, eingebracht wurden. Die angegebenen Konzentrationen des Pelletierin. sulf. beziehen sich auf die Konzentrationen im Gemenge.

Konzentration des Pelletierin	Wirkung auf Leberegel:
0,05 %	Nach 4 Minuten bewegungslos. Auch auf mechanische Reize keine Reaktion. Werden die Leberegel aus der Giftlösung herausgenommen und in reine Tyrodelösung gebracht, so treten nach 20 Minuten wieder Bewegungen auf. Das tritt selbst dann ein, wenn die Leberegel ½ Stunde in Giftlösung liegen bleiben und dann erst in Tyrodelösung gebracht werden. In diesem Falle erfolgt der Wiedereintritt der Bewegungen in der Tyrodelösung erst nach ¾ Stunden.

Konzentration des Pelletierin	Wirkung auf Leberegel:
0,025 %	Nach 9 Minuten bewegungslos und reizlos. Gleich nach Eintritt der Bewegungslosigkeit in reine Tyrodelösung gebracht, treten nach 10—15 Minuten wieder willkürliche Bewegungen auf. Je länger die Leberegel in der Giftlösung gelegen, umso später erfolgt Erholung.
0,0125 %	Nach 16 Minuten bewegungslos. Hier treten selbst in der Giftlösung nach 2½ Stunden wieder Bewegungen auf.
0,01 %	Nach 20 Minuten bewegungslos, nach 2½ Stunden treten wieder Bewegungen auf.
0,0066 %	Wirkungslos.

Somit wirken Lösungen von 1 : 10 000 noch lähmend auf die Leberegel ein, ohne sie aber zu töten. Die Leberegel scheinen sich an das Gift zu gewöhnen. Die Erholung in der Giftlösung erinnert an die von Haffner beschriebene Erholung von Kaulquappen in Lösungen von Narkoticis.

Somit ist die Wirkung des Pelletierins auf Leberegel weit stärker als auf die im allgemeinen sehr giftempfind-

lichen Paramaecien. Für Leberegel ist daher das Pelletierin spezifisch giftig, ähnlich wie für die Bandwürmer, welche nach v. Schröder in einer allerdings noch weit höheren Verdünnung, nämlich 1:1 000 000 bewegungslos werden. Immerhin wäre es einmal auch des Versuches wert, ob das Pelletierin nicht auch als Leberegelmittel verwendet werden könnte. Voraussetzung für diese Möglichkeit wäre, daß das Pelletierin in die Galle übertritt.

4. Wirkungsbild bei Fröschen.

Dem von v. Schröder und Böhm geschilderten Wirkungsbild: Erregbarkeitssteigerung der Rückenmarkszentren, sowie die — besonders bei größeren Dosen — die erstere Wirkung bald überdeckende Lähmung der motorischen Nervenendigungen ist nichts Neues hinzuzufügen. Die ebenfalls bekannte Wirkung auf das Herz — Verlangsamung der Pulse, die durch Atropin nicht zu beheben ist — konnte nicht weiter geklärt werden. Quaternäre Ammoniumbasen machen das gleiche (von Jodlbauer zuerst angegeben). Es seien hier nur einige Angaben gemacht über den Zusammenhang von Dosen, Eintritt der Curarewirkung und ihrer Dauer. 0,5 g pro Kilo Körpergewicht ist die niederste Dosis, die zum Aufhören der willkürlichen und reflektorischen Bewegungen führt. Eintritt der vollen Wirkung nach 90 Minuten. Bestehenbleiben derselben 18 Stunden, darauf Erholung. Die Pulszahl sinkt bei dieser Dosis von 60 pro Minute auf 32 pro Minute. 0,6 g pro Kilo Körpergewicht führt in 35 Minuten zur vollständigen Bewegungs- und Reflexlosigkeit. Die Wirkung hält 24 Stunden an. Die Pulszahl sinkt bei dieser Dosis ebenfalls auf 32 pro Minute. Bei 0,7 g pro Kilo Körpergewicht tritt keine Erholung mehr ein.

Versuche über den Verbleib des Pelletierins im Froschorganismus.

Um über die Ausscheidung bezw. Zerstörung des Pelletierins im Organismus Aufschluß zu erhalten, wurde den Tieren zuerst nur die Hälfte der Dosis, die zur vollständigen Einstellung der willkürlichen und reflektorischen Bewegungen notwendig ist (0,25 g pro Kilo Körpergewicht) in den Rückenlymphsack injiziert. Die zweite Injektion von 0,25 g

pro Kilo Körpergewicht erfolgte erst nach 4 bezw. 5½ bezw. 7½ bezw. 9 bezw. 12 Stunden.

Zweite Injektion 4 Stunden nach der ersten: Nach 90 Minuten bewegungslos, nach 15 Stunden Wiederkehr der reflektorischen Bewegungen.

Zweite Injektion 5½ Stunden nach der ersten: Nach 5 Stunden reflexlos.

Zweite Injektion 7½ Stunden nach der ersten: Keine vollständige Reflexlosigkeit.

Zweite Injektion 9 Stunden nach der ersten: Nur geringe Abnahme der Reflexerregbarkeit.

Zweite Injektion 12 Stunden nach der ersten: Ohne jede sichtbare Wirkung.

Daß 0,25 g + 0,25 g pro Kilo Körpergewicht im Zwischenraum von 7½ Stunden injiziert, zu keiner vollständigen Reflexlosigkeit mehr führt, zeigt, daß während dieser Zeit bereits ein Teil des Giftes eliminiert oder durch Zerstörung unwirksam geworden ist. Nach 5½ Stunden ist aber noch der größte Teil des Giftes im Organismus. Denn 0,25 g + 0,25 g im Zwischenraum von 5½ Stunden injiziert führen noch zu vollkommener Reflexlosigkeit.

5. Versuche mit Meerschweinchen.

Die Wirkung an Warmblütern ist bekannt. Sie beruht vor allem auf der Erregbarkeitssteigerung der Rückenmarkszentren und des Atemzentrums. Die gesteigerte Reflexerregbarkeit (Zittern, Zuckungen) wird besonders bei größeren Dosen überdeckt durch Parese vor allem der hinteren Extremitäten. Die tödliche Dosis bei subkutaner Einverleibung liegt bei 0,07 g pro Kilo Körpergewicht. Somit beträgt die Dosis letalis minima nur den dritten Teil der bisher angegebenen Dosen. Die ersten Symptome treten nach zirka 30 bis 35 Minuten ein. Nach weiteren 20 Minuten erfolgt der Tod durch Stillstand der Atmung.

Versuche mit wiederholten hohen Dosen.

Um ähnlich wie bei den Fröschen Aufschluß über das Verbleiben des Stoffes im Organismus zu erhalten, wurden die Meerschweinchen wiederholt mit hohen Dosen von Pel-

letierin injiziert und zwar mit 0,05 g pro Kilo Körpergewicht. Die Erscheinungen dabei sind: Starke Erhöhung der Atemfrequenz und starke Einschränkung der willkürlichen Bewegungen, nachdem kurz vorher ein Zittern am ganzen Körper vorausgegangen ist. Diese Dosis wurde sechsmal in Zwischenräumen von je 24 Stunden gegeben. Die Erscheinungen waren stets die gleichen. Jedenfalls war keine Steigerung der Wirkung, im Gegenteil eher eine geringe Abnahme zu beobachten. Es darf daraus der Schluß gezogen werden, daß der Meerschweinchenorganismus sich innerhalb 24 Stunden des Giftes entledigen kann.

6. Versuche mit Kaninchen.

Die Erscheinungen decken sich mit denen bei Meerschweinchen. Die Dosis letalis minima liegt bei 0,12 g pro Kilo Körpergewicht. Somit beträgt auch hier die tödliche Dosis nur den dritten Teil der bisher in der Literatur darüber gemachten Angaben. Schon bei 0,09 g pro Kilo Körpergewicht treten die Wirkungen in Erscheinung.

7. Versuche mit isolierten Organen.

Versuche am isolierten Froschherz.

Diese Versuche sollten besonders dazu dienen, um über die beim Frosch stets zu beobachtende, durch Atropin nicht zu beeinflussende starke Pulsverlangsamung Aufschluß zu erhalten. Sie wurden an der Straubschen Kanüle angestellt. Der zur Speisung des Herzens dienenden Ringerlösung wurde Pelletierin in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt.

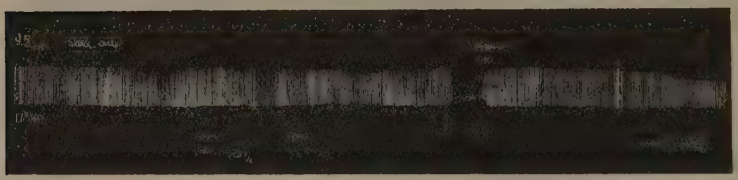
Das isolierte Froschherz ist außerordentlich widerstandsfähig gegen Pelletierin. sulf. Selbst in Lösungen von 0,5 % Pelletierin. sulf. in Ringer sieht man an einem frischen Herzen keine Wirkung. Erst ein Zusatz von 2,5 %igem Pelletierin. sulf. zu Ringer führt zum sofortigen Herzstillstand (s. Kurve I). Da eine solche Lösung hypertonisch ist und außerdem ziemlich stark sauer reagiert, kann die Herzschädigung auf diesen beiden Momenten allein beruhen. Dieser Herzstillstand läßt sich durch Auswaschen des Herzens mit giftfreier Ringerlösung rasch wieder beseitigen. Das Herz arbeitet wieder wie normal, ist aber doch

geschwächt, da in diesem Zustand eine 0,5 %ige Pelletierin. sulf.-Lösung, die anfänglich keine Wirkung hatte, zu einer allmählich eintretenden negativen inotropen Wirkung führt (siehe Kurve I).

Diese inotrope Wirkung geht allmählich wieder zurück, um einer negativen chronotropen Wirkung Platz zu machen.

Pelletierin-Versuche:

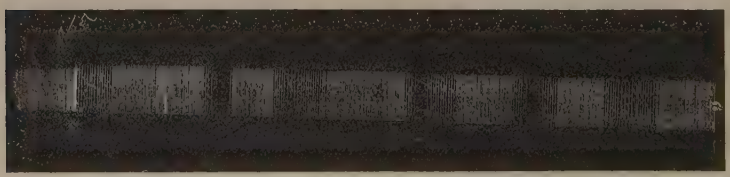
Herz.



Kurve I.

Zwischen dem normalen Rhythmus schieben sich Perioden von Halbrhythmus ein, oder es kommt zuerst zur Halbierung, dann zu einem Herzstillstand, der spontan wiederum verschwindet und in normalen Rhythmus übergeht, bezw. unter Vorhergehen eines Halbrhythmus (s. Kurve II).

Die bei der subkutanen Injektion von Fröschen zu beobachtende Verlangsamung wird als nicht auf eine Wirkung des Pelletierins auf das Herz selbst bezogen werden dürfen.



Kurve II.

Versuche mit isolierten Gefäßen.

Die nachfolgenden Versuche wurden am sogen. Laewen-Trendelenburgschen Gefäßapparat angestellt. Dessen Prinzip beruht bekanntlich darauf, daß einem decapitierten Frosch eine Kanüle in die Aorta eingeführt wird, während

eine zweite Kanüle sich in der Bauchvene befindet. Von der Aortenkanüle aus läßt man Ringerlösung unter geringem Druck durch die Gefäße der hinteren Extremitäten strömen, die dann durch die Bauchvenenkanüle wieder abfließt. Die Anzahl der abfließenden Tropfen, die mittels eines Kymographiums registriert wird, gibt ein Maß für die Gefäßweite.

Konzentrationen des Pelletierin. sulf. von 0,05 % sind unwirksam. Bei 0,2 % ging die Tropfenzahl nur wenig zurück, bei 1%igem Pelletierin. sulf. ging nach 5 Minuten die Tropfenzahl von 36 auf die Hälfte, nach 40 Minuten auf 10 zurück, um dann wieder allmählich anzusteigen. Der Zusatz der Pelletierinlösung erfolgte stets in der Weise, daß die entsprechende Menge in Froschringer gelöst und von dieser Lösung jeweils 1 ccm in den zur Aortenkanüle führenden Schlauch injiziert wurde. Auch hier ist aber zu bedenken, daß durch den hohen Zusatz von Pelletierin. sulf. eine Reaktionsänderung eintritt.

Aus den Versuchen geht hervor, daß auch die Gefäße durch Pelletierin. sulf. sehr wenig beeinflußt werden und erst sehr hohe Konzentrationen gefäßkontrahierend wirken. Die anfänglich gestellte Frage, ob die Pulsverlangsamung mit einer Wirkung des Pelletierins auf das Herz selbst oder auf die Gefäße zusammenhängt, dürfte durch diese Versuche an isolierten Organen verneint werden.

Versuch mit isoliertem Meerschweinchendarm.

Ein zirka 1 cm langes Stück aus dem Darm eines frisch getöteten Meerschweinchens wurde an beiden Enden mit je einem Häkchen versehen. Das eine Häkchen wurde fixiert, das andere Häkchen war mittels Zwischenschaltung eines Fadens an einem beweglichen Schreibhebel befestigt. So konnten die Bewegungen des Darmes auf einem Kymographium aufgezeichnet werden. Das Darmstückchen lag in 200 ccm Tyrodelösung, die auf einer konstanten Temperatur von 39,2° C. gehalten wurde.

Bei Zugabe von 1 ccm der 1%igen Pelletierin. sulf.-Lösung (also im Gemenge 0,005 %) tritt Rhythmussteigerung auf

(s. Kurve III). Bei Zugabe von einem weiteren Kubikzentimeter der 1%igen Pelletierin. sulf.-Lösung (also im Gemenge 0,01 %) wird der Rhythmus noch weiter gesteigert. Ebenso

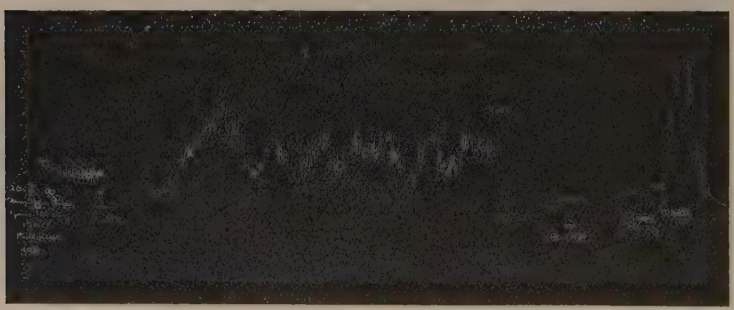
Pelletierin-Versuche:

Darm.

Kurve III.

bei einer dritten Zugabe von 1 ccm der 1%igen Lösung, also im Gemenge 0,015 %.

In einem weiteren Versuch (s. Kurve IV), in dem das Darmstück sich in 100 ccm Tyrodelösung befand, erfolgte auf Zugabe von 1 ccm einer 10%igen Pelletierin. sulf.-Lösung (also im Gemenge 0,1 %) sofort starke Tonussteigerung, die



Kurve IV.

sich bald wieder zurückbildet, worauf dann starke Rhythmussteigerung folgt. Bei Zugabe von 0,1 ccm Suprarenin tritt Tonusabfall ein. Allmählich steigt der Tonus wieder an. Die Zugabe von einem weiteren Kubikzentimeter der 10 %-

igen Pelletierin. sulf.-Lösung (also im Gemenge 0,2 %) übt, obgleich die Suprareninwirkung scheinbar abgeklungen war, keine Wirkung mehr aus. Die Versuche ergeben, daß Pelletierin. sulf. Tonus und Rhythmus des isolierten Darmes steigert.

B. Die optischen Antipoden des Pelletierin.

Da im Pelletierin ein asymmetrischer Kohlenstoff vorhanden ist, muß es stereochemische Isomeren geben und es haben Kurt H e ß und Annaliese E i c h e l aus dem optisch-inaktiven Pelletierin die optischen Antipoden dargestellt und beschrieben. Mir stand das von J o d l b a u e r dargestellte l-Pelletierin l-Bitartrat und d-Pelletierin d-Bitartrat zu Versuchen zur Verfügung. Stereochemische Isomeren verhalten sich, wie bekannt, häufig sehr verschieden. Es sei nur erinnert an die bekannte Tatsache, daß bei Züchtung von Penicilium glaucum in optisch inaktiver Weinsäure der Nährboden rasch links drehend wird, da nur die rechtsdrehende Weinsäure von Penicilium glaucum verbraucht wird, oder an die Verschiedenheit der Wirkung von l-Hyoscyamin und d-Hyoscyamin oder an die von l-Adrenalin und d-Adrenalin. Es wäre somit wohl denkbar, daß die optischen Antipoden des Pelletierins sich ebenfalls biologisch verschieden verhalten. Um das zu entscheiden wurden Frösche mit 0,55 g dieser beiden Stoffe pro Kilo Körpergewicht subkutan injiziert. Die gewählten Dosen waren etwas höher als die von Pelletierin. sulf. (0,45), da das Molekulargewicht der ersteren größer ist (291) als das des letzteren (239).

In folgender Tabelle ist der Einfluß des Pelletierins und der optischen Antipoden desselben auf Atmung, willkürliche Bewegungen und Reflexerregbarkeit dargestellt:

Pelleterin. sulf.	Sistierung der Atmung nach	Reflexlosigkeit nach	Wiederkehr der willkürlichen Bewegungen nach
	30 Min.	1½ Std.	18 Std.
d-Pelletierin d-Bitartrat	30 Min.	2 Std.	20 Std.
l-Pelletierin l-Bitartrat	30 Min.	2½ Std.	20 Std.

Auch andere Versuchsreihen wurden angestellt. Sie ergaben stets, daß die optischen Antipoden des Pelletierins sich biologisch gleich verhalten.

C. Pseudopelletierin.

Die Versuche wurden mit dem von E. Merck bezogenen Pseudopelletierin. pur. angestellt.

1. Versuche an Einzelligen.

Als Versuchsobjekt dienten wieder die Paramaecien. Eine 2 %ige Lösung des Pseudopelletierin. pur. tötet die Paramaecien nach 50 Minuten, eine 1%ige Lösung nach 3 Stunden, eine 0,5 %ige Lösung nach 8 Stunden. In noch verdünnteren Lösungen leben die Paramaecien noch nach 2½ Tagen.

Ebenso wie bei Pelletierin. sulf. wurde auch bei Pseudopelletierin. pur. der Versuch in Phosphatpuffergemischen mit verschiedenen pH-Werten wiederholt. Die Konzentration der verwendeten Phosphatpuffermischung war $^1/_{30}$ Mol. Je 1 ccm dieser Phosphatpuffermischung wurde mit einem Tropfen Paramaecienkultur und 0,25 ccm Wasser bezw. der Pseudopelletierinlösung beschickt.

Die in folgender Tabelle enthaltenen Angaben über die Konzentration des Pseudopelletierin. pur. beziehen sich auf die Konzentration im Gemenge. Die Puffermischungen allein waren auf die Paramaecien unwirksam. In der Tabelle ist der Tod der Tiere in Minuten angegeben. Die Angabe „lebend" bezieht sich auf die Beobachtungszeit von zweimal 24 Stunden.

pH-Wert der Puffermischung	5.00	6.00	6.35	6.50	6.76	6.89
0,8% Pseudopelletierin pur.	20	25	28	32	15	11
0,25 % Pseudopelletierin pur.	360	245	210	190	160	150
0,08 % Pseudopelletierin pur.	lebend	lebend	lebend	lebend	420	240

Der Versuch zeigt, daß auch bei Pseudopelletierin die Wirkung im alkalischen Bereich stärker ist, als im sauren, und mit der Alkaleszenz zunimmt.

2. Versuche mit Würmern.

Die Versuche wurden mit Regenwürmern ausgeführt. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei den im ersten Abschnitt geschilderten Versuchen mit Pelletierin.

Konzentration d. Pseudopelletierin	Wirkung:
0,1 %	Nach 20 Minuten: Aufhören der willkürlichen Bewegungen. Elektrisch reizbar. Auch nach 24 Stunden besteht noch Reizbarkeit mit dem elektrischen Strom, jedoch keine Erholung mehr.
0,05 %	Nach 3 Stunden: Aufhören der willkürlichen Bewegungen, jedoch selbst nach 24 Stunden noch elektrisch reizbar.

3. Wirkungsbild bei Fröschen.

Pseudopelletierin bewirkt bei Fröschen gesteigerte Reflexerregbarkeit mit Verminderung der willkürlichen Bewegungen und der Atemfrequenz, Verlangsamung der Pulse und schließlich — im Gegensatz zu Pelletierin. sulf. — Tetanus. Es seien hier nur einige Angaben gemacht über den Zusammenhang von Dosen, Eintritt des Tetanus und dessen Dauer.

0,5 g pro Kilo Körpergewicht ist die niederste Dosis, die zum Auftreten tetanischer Krämpfe führt. Eintritt der vollen Wirkung nach 70 Minuten. Bestehenbleiben derselben 24 Stunden.

0,68 g pro Kilo Körpergewicht führt nach 35 Minuten zu Tetanus. Während bei dieser Dosis nach 24 Stunden die Atmung wieder sichtbar ist, bleiben die Krämpfe 8 Tage lang bestehen und die Tiere gehen dann scheinbar an Erschöpfung zugrunde.

Versuche über den Verbleib des Pseudopelletierins im Organismus der Frösche.

Um über die Ausscheidung bezw. Zerstörung des Pseudopelletierins im Organismus Aufschluß zu erhalten, wurde einer Reihe von Fröschen zuerst nur die Hälfte der Dosis, die zu Tetanus führt, subkutan injiziert. Die Frösche zeigen

hierbei nur gesteigerte Reflexerregbarkeit und Spreizen der Zehen.

Nach bestimmten Zeitintervallen wurde ihnen die gleiche Dosis nochmal subkutan injiziert. Bei den Injektionen mit einem Intervall von zweimal 24 Stunden erfolgt nach 30 Minuten Atemstillstand und nach 70 Minuten treten Krämpfe auf. Diese halten 2 Tage an und führen zum Tod. Bei der Injektion mit Intervall von dreimal 24 Stunden erfolgt Atemstillstand nach 1 Stunde, Krämpfe nach 1½ Stunden. Erholung nach 48 Stunden. Bei der Injektion mit Intervall von viermal 24 Stunden kommt es noch zu schwachen Krämpfen nach 1 Stunde. Erholung nach 48 Stunden. Bei der Injektion mit Intervall von fünfmal 24 Stunden: Willkürliche und reflektorische Bewegungen stark vermindert. Das Tier liegt mit ausgestreckten Beinen da. Krämpfe treten nicht auf. Erholung nach 24 Stunden.

Das Pseudopelletierin bleibt somit sehr lange im Froschorganismus haften.

4. Versuche mit Meerschweinchen.

Pseudopelletierin bewirkt bei Meerschweinchen Erregbarkeitssteigerung der Rückenmarkszentren und des Atemzentrums, sowie Krämpfe. Die tödliche Dosis liegt bei 0,21 g pro Kilo Körpergewicht. Die ersten Symptome — Aufregungserscheinungen und vermehrte Atmung — treten nach 30 bis 35 Minuten auf. Darauf folgen nach 10 Minuten Krämpfe. Nach weiteren 15 Minuten tritt der Tod durch Stillstand der Atmung ein.

Versuche mit wiederholten Dosen.

Auch mit Meerschweinchen wurden Versuche über das Verbleiben des Pseudopelletierins im Organismus, ähnlich wie bei den Fröschen, in der Weise angestellt, daß zuerst eine Dosis von 0,14 g pro Kilo Körpergewicht injiziert wurde. Nach 24 Stunden bezw. zweimal 24 Stunden wurde die Dosis wiederholt. Die Erscheinungen bei der ersten Injektion waren: Starke Erhöhung der Atemfrequenz und Aufregungserscheinungen und später Einschränkung der willkürlichen Bewegungen. Bei der zweiten Injektion, die, wie erwähnt, nach 24 Stunden erfolgte, waren die Erscheinungen die gleichen. Bei der dritten Injektion wiederum

24 Stunden später ebenso. Im Gegensatz zu den Fröschen wird also das Pseudopelletierin bei Meerschweinchen im Lauf von 24 Stunden entweder ausgeschieden oder auf irgend eine Weise im Organismus unwirksam gemacht.

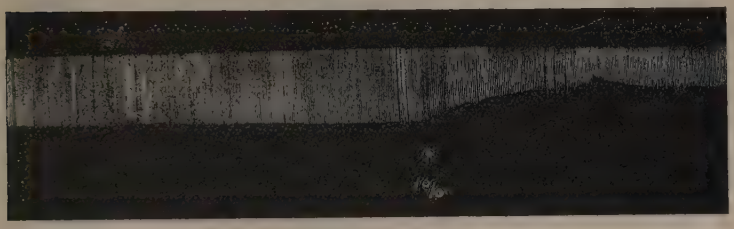
5. Versuche mit isolierten Organen.

Versuche am isolierten Froschherz.

Der Zweck, warum solche Versuche auch mit Pseudopelletierin — das im Gegensatz zu Pelletierin alkalisch reagiert — gemacht wurden, ist bei Pelletierin angegeben. Ebenso ist dort die Versuchsanordnung kurz beschrieben.

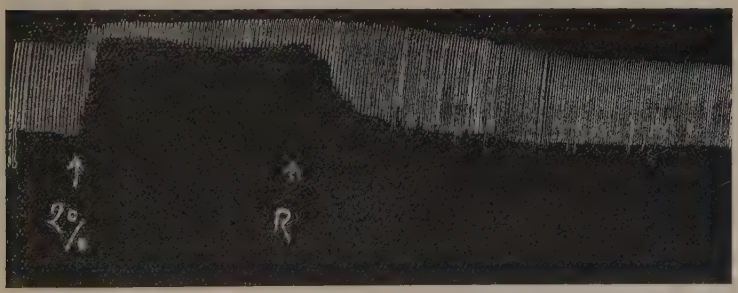
Pseudopelletierin-Versuche:

Herz.



Kurve V.

Das Ergebnis dieser Versuche war: Konzentrationen unter 1 % sind nahezu wirkungslos. Bei 1,0 % sieht man sehr starke Einschränkung der diastolischen Ausdehnung, während die Systole unverändert ist (s. Kurve V). Die Zahl



Kurve VI.

der Herzschläge ist unverändert. Bei Zusatz von 2 % tritt dies in noch viel stärkerem Maße in Erscheinung (siehe Kurve VI). Hierbei kommt es auch zu einer Verminderung

der Pulszahl. Durch Ausspülung des Herzens mit Ringerlösung läßt sich die Wirkung rasch wieder aufheben. 3,7 % führt zu einem sofort eintretenden systolischen Stillstand, der ebenfalls durch Spülung mit Ringer aufzuheben ist.

Der Versuch zeigt, daß geringe Konzentrationen von Pseudopelletierin auf die Herztätigkeit keine Wirkung ausüben.

Versuche mit isolierten Gefäßen.

Die nachfolgenden Versuche wurden am sogen. Laewen-Trendelenburgschen Gefäßapparat angestellt, dessen Prinzip bei dem Kapitel „Pelletierin" geschildert ist.

Wird der Ringerlösung Pseudopelletierin. hydrochlor. zugesetzt, so ist eine deutliche Gefäßverengerung zu beobachten.

Auf Zusatz von 0,1 % Pseudopelletierin. hydrochlor. ging nach 3 Minuten die Tropfenzahl von 9 auf 6 zurück, um nach einigen Minuten wieder allmählich anzusteigen. Ein Zusatz von 0,5 %igem Pseudopelletierin. hydrochlor. bewirkte, daß nach 3 Minuten die Tropfenzahl von 6 auf 3 und nach weiteren 2 Minuten sogar auf 2 zurückging. Bald darauf stieg sie wieder auf 3, bis ein weiterer Zusatz von 0,5 %igem Pseudopelletierin. hydrochlor. in der gleichen Richtung wirkte, wie eben beschrieben.

Pseudopelletierin führt somit, allerdings nur bei sehr hohen Dosen, zu Gefäßverengerung.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

I. Die Wirkung des Pelletierins.

1. Pelletierin ist ein außerordentlich schwaches Protoplasmagift und Paramaecien sowie Hefezellen werden erst durch sehr hohe Konzentrationen geschädigt, wobei die Schädigung größer ist bei Verwendung der Alkaloidbasen als bei der ihrer Salze.

2. Ebenso sind die Rundwürmer (Regenwürmer) gegen Pelletierin sehr unempfindlich, wesentlich empfindlicher dagegen Leberegel, die in Konzentrationen von 1 : 10 000 bewegungslos werden, wobei die nicht uninteressante Erschei-

nung auftritt, daß sie, in der Giftlösung bleibend, allmählich wiederum sich willkürlich zu bewegen anfangen.

3. Auf Frösche wirkt das Pelletierin erregend. Bald stellt sich aber eine Einschränkung der willkürlichen Bewegungen ein, während die Reflexe noch gesteigert sind. Gleichzeitig wird die Erregbarkeit der motorischen Nervenendigungen vermindert (Curarewirkung). Das ganze Wirkungsbild hat Ähnlichkeit mit der Wirkung des Coniin, dem das Pelletierin auch chemisch nahesteht. Heß und Eichel zeigten die Überführungsmöglichkeit des Pelletierins über Pelletierinsäure in Coniin in vitro. Die Dosis letalis minima beträgt für Frösche subkutan 0,7 g pro Kilo Körpergewicht. Von Interesse ist die von Böhm bereits beobachtete starke Pulsverlangsamung. Böhm wies bereits darauf hin, daß das Atropinisieren keinen Einfluß ausübt und es sich somit nicht um eine Vagusreizung handeln kann. Deshalb wurden von mir Versuche mit isolierten Herzen und an isolierten Gefäßen angestellt. Sie ergaben zwar einen Einfluß von Pelletierin, jedoch erst in so hohen Dosen, daß die im ganzen Tier schon bei kleinen Dosen eintretende Herzverlangsamung damit wohl nicht zu erklären ist.

4. Die Dosis letalis minima für Meerschweinchen beträgt 0,07 g, für Kaninchen 0,12 g pro Kilo Körpergewicht im Gegensatz zu den bisher vorliegenden Angaben.

5. Auf den isolierten Darm wirkt Pelletierin. sulf. stark den Tonus und Rhythmus steigernd.

II. Die Wirkung der optischen Antipoden des Pelletierins.

Linksdrehendes Pelletierin (als l-Pelletierin l-Bitartrat untersucht) wirkt ebenso wie das rechtsdrehende Pelletierin (als d-Pelletierin d-Bitartrat untersucht).

III. Wirkung des Pseudopelletierins.

1. Pseudopelletierin hat ebenfalls auf Paramaecien nur sehr geringe Wirkung.

2. Bei Fröschen beobachtet man zuerst eine Steigerung der willkürlichen Bewegungen, der bald Ver-

minderung der willkürlichen Bewegungen folgt, während die Erregbarkeitssteigerung der Rückenmarkszentren zunimmt und zu tetanischen Krämpfen führt. Die curareartige Wirkung — die bei Pelletierin bis zur vollständigen Aufhebung der indirekten Reizbarkeit der Muskeln vom Nerven aus führt — ist bei Pseudopelletierin nur angedeutet, reicht aber nicht aus, die gesteigerte Erregbarkeit der Rückenmarkszentren zu überdecken. Die Dosis letalis minima liegt bei 0,68 g pro Kilo Körpergewicht. Der Froschorganismus kann sich des Pseudopelletierins — im Gegensatz zu Pelletierin — nur sehr schwer entledigen.

3. Bei Meerschweinchen sind die Erscheinungen ähnlich wie die bei Pelletierin, nur treten zum Wirkungsbild die Krämpfe. Die Dosis letalis minima beträgt 0,21 g pro Kilo Körpergewicht. Das bei Fröschen festgestellte lange Verbleiben des Giftes im Organismus trifft für Meerschweinchen nicht zu.

4. Beim isolierten Herz ruft Pseudopelletierin starke Abnahme der Diastole hervor, jedoch auch erst in hohen Dosen.

* * *

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, meinem hoch zu verehrenden Lehrer, Herrn Professor Dr. Albert Jodlbauer, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und deren tatkräftige Förderung; desgleichen danke ich Herrn Privatdozenten Dr. Karl Hilz für sein bereitwilliges Entgegenkommen bei der Ausführung der zahlreichen Versuche.

Literatur:

W. v. Schröder: „Über das Pelletierin", Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 18, 381 (1884).

R. Böhm: „Im Handbuch d. experimentellen Pharmakologie" von A. Heffter II. Bd. 1. Hälfte 320 (1920).

Lebenslauf.

Ich, Karl Schricker, wurde geboren am 16. Februar 1903 zu Grönenbach als Sohn des damaligen Distriktstierarztes Karl Schricker und dessen Ehefrau Elise, geb. Notz.

Ich besuchte die Oberrealschule zu Regensburg und erwarb im Frühjahr 1923 das Reifezeugnis. Im selben Jahre immatrikulierte ich mich an der Universität München als Studierender der Tierheilkunde und erlangte im Frühjahr 1927 die Approbation als Tierarzt.